

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

MEDICINA BASEADA NA EVIDÊNCIA: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Artur Natanael Rodrigues Afonso Tomaz

M

2018



MEDICINA BASEADA NA EVIDÊNCIA: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Artur Natanael Rodrigues Afonso Tomaz

mim09137@icbas.up.pt

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Caso Clínico

Orientadora: Noémia Fátima Salgado Afonso

Junho 2018



Artur Natanael Rodrigues Afonso Tomaz



Dr.ª Noémia Afonso

Data de Entrega: 01/06/2018

Agradecimentos

Aos meus pais, por todo o apoio e fé que depositaram em mim ao longo dos anos.

Ao ICBAS e aos meus colegas, amigos e professores por todos os anos e experiências que me proporcionaram.

À Dra. Noémia Afonso, pelo apoio prestado ao longo desta etapa final.

A K, por me inspirar a escrever este trabalho.

RESUMO

O Cancro da Mama é uma entidade neoplásica frequente no nosso mundo, e uma das que é alvo de um grande número de campanhas de sensibilização e rastreio. Só em Portugal, existem cerca de 6000 novos casos por ano, sendo que a maioria dos casos ocorre após os 50 anos de idade, causados por uma multitude de fatores externos e internos. Existe, no entanto, uma tendência crescente na prevalência em mulheres abaixo desta idade. Abaixo dos 35, como será de especial interesse neste trabalho, a tendência é semelhante, podendo estar aliada a maior incidência devido a melhorias nas técnicas de deteção, e diagnóstico mais precoce devido às campanhas de rastreio e sensibilização. Mulheres jovens apresentam desafios e ameaças específicas quando lidam com Cancro da Mama, nomeadamente no que toca a recorrência e agressividade neoplásica, bem como o possível compromisso da fertilidade.

Neste trabalho irá ser explorado um caso de mulher jovem com Cancro da Mama diagnosticado enquanto grávida, comparando a abordagem efetuada com as recomendações da ESMO.

Como literatura, foram utilizadas as *guidelines* da ESMO sobre Cancro da Mama Primário e o ABC3 (Advanced Breast Cancer 3).

Palavras-chave (*MeSH do Index Medicus*): Breast Neoplasms, Women, Pregnancy, Therapeutics, Genetics, Mutation

ABSTRACT

Breast Cancer is one of the most well-known neoplastic entities in the world, and one which is the subject of many awareness and screening campaigns. In Portugal alone, there are about 6,000 new cases a year, most of which occur after 50 years of age, caused by a multitude of external and internal factors. There is, however, a growing trend in prevalence in women below this age. Below the age of 35, as will be of interest in this work, the trend is similar, and may be due to higher incidence given the improvements in detection techniques, and earlier diagnosis due to screening and awareness campaigns. Young women are presented specific challenges and threats when dealing with Breast Cancer, particularly regarding recurrence and neoplastic aggression, as well as the possible compromise to their fertility.

This paper will analyse a case of a young woman diagnosed with Breast Cancer while pregnant, comparing the approach made with ESMO recommendations.

As relevant literature, the ESMO guidelines on Primary Breast Cancer and ABC3 (Advanced Breast Cancer 3) were used.

Key Words: (*MeSH Index Medicus*): Breast Neoplasms, Women, Pregnancy, Therapeutics, Genetics, Mutation

LISTA DE ABREVIATURAS

- ABC3** – Advanced Breast Cancer 3
- AC** - Doxorrubicina + Ciclofosfamida
- CDK 4/6** – Ciclina dependente da Cinase 4/6
- CM** – Cancro da Mama
- CMF** – Ciclofosfamida/Metotrexato/Fluorouracilo
- EC** – Epirubicina + Ciclofosfamida
- ECOG** – Eastern Cooperative Oncology Group
- ESMO** – European Society for Medical Oncology
- HER2** - Human Epidermal growth factor Receptor 2
- RE** - Recetor de Estrogénio
- RP** – Recetor de Progesterona
- TAC** - Tomografia Axial Computorizada

Índice

Introdução	1
Caso Clínico.....	2
Revisão da Literatura	4
Cancro da Mama Precoce	4
Cancro da Mama Metastático.....	11
Discussão.....	14
Conclusões	16
Apêndice.....	17
Referências Bibliográficas.....	29

Introdução

Em 2012, estimou-se que a incidência anual ajustada à idade do cancro da mama (CM) englobando 40 países europeus fosse aproximadamente 94,2/100.000 e a mortalidade cerca de 21,1/100.000¹. Em Portugal são diagnosticados cerca de 6.000 novos casos por ano. Os principais fatores de risco identificados são: predisposição genética, exposição a estrogénios (endógenos e exógenos), radiação ionizante, baixa paridade e historial de hiperplasia atípica¹. Verifica-se um marcado gradiente de idade, apenas 25% dos casos ocorrem antes dos 50 anos de idade, e 5% antes dos 35. A prevalência, também nestas idades, demonstra uma tendência crescente, paralelamente ao aumento da incidência (melhoria nas técnicas de deteção) associada a melhor prognóstico (aumento dos casos diagnosticados em estadios precoces e melhoria do tratamento). De facto, na maioria dos países ocidentais, a mortalidade tem vindo a decrescer, especialmente devido às referidas melhorias na deteção e tratamento^{2,3}. Especificamente as mulheres jovens diagnosticadas com CM enfrentam a ameaça de uma doença possivelmente fatal, pois nesta faixa etária há maior risco de recorrência local e sistémica⁴. Este aumento do risco de recorrência pode estar relacionado com a maior probabilidade de diagnóstico de neoplasia biologicamente mais agressiva (maior grau quando recetores hormonais positivos), maior frequência de CM HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*) positivo ou triplo negativo.^{5,6}

Neste trabalho propomos a discussão de um caso de CM em mulher jovem (diagnosticada antes dos 35 anos), para identificar características ao diagnóstico e do tratamento, destacando particularidades da situação clínica. Assim sendo, o objeto de estudo será um caso clínico de uma mulher diagnosticada com CM aos 31 anos, durante a gravidez. Iremos discutir a influência da faixa etária na abordagem inicial, a indicação para estudo genético, o impacto da gravidez na opção terapêutica, e o seguimento da doente (nomeadamente tratamento e inclusão em ensaio clínico).

A abordagem deste caso será discutida fazendo um paralelismo com as orientações científicas da ESMO¹, bem como as *guidelines* definidas pelo ABC3 (*Advanced Breast Cancer 3, 2017*).

Figuras e tabelas referenciadas no texto podem ser consultadas nos apêndices.

Caso Clínico

IIPC, 34 anos, sexo feminino, caucasiana. CM diagnosticado em 2015. Sem outros antecedentes patológicos de relevo. Sem medicação regular ou alergias medicamentosas, Sem hábitos tabágicos, alcoólicos ou consumo atual ou prévio de drogas.

Menarca aos treze anos; data da última menstruação: abril 2016, quando iniciou Goserelina; 2 gesta/ 1 para aos 32 anos, eutócico.

Sem história familiar de cancro, nomeadamente da mama, ovário, pâncreas, melanoma.

Anteriormente tratada e seguida na Unidade de Mama da Fundação Champalimaud, Lisboa.

Por auto-palpação da mama detetou nódulo da mama direita cuja biópsia estabeleceu o diagnóstico de carcinoma em agosto de 2015. Neste momento encontrava-se grávida de doze semanas.

Realizou estudo genético que excluiu mutação BRCA 1 e 2.

Foi submetida a mastectomia parcial direita com pesquisa de gânglio sentinela a 14/8/2015. O estudo histológico revelou um carcinoma ductal invasor com 38mm, com recetores de estrogénio e de progesterona positivos em 70% das células, HER2 negativo, Ki67 de 80% (*CM Luminal B-like HER2-*) (Tabela I). Foi identificado um gânglio sentinela metastizado de entre os três isolados, com uma classificação de estadio patológico de T2pN1aM0 (tabela IV), correspondendo a um estadio IIB (Tabela III).

Realiza quimioterapia adjuvante EC (Epirrubicina + Ciclofosfamida) quatro ciclos entre 8/9/2015 e 10/11/2015; seguida de doze sessões semanais de Paclitaxel (nove sessões antes do parto, três após). Parto a 29/1/2016, eutócico, sem complicações.

Segue-se tratamento com radioterapia adjuvante entre março e abril de 2016, 25 sessões. Inicia hormonoterapia adjuvante com Tamoxifeno a 16 de março de 2016. Em abril de 2016 retoma ciclo menstrual e inicia Goserelina.

Em março de 2017, análises laboratoriais revelam alteração das enzimas hepáticas. A ecografia e a TAC abdominal nesse mesmo mês revelam lesões hepáticas difusas. É submetida a biópsia de uma das lesões hepáticas que confirma o diagnóstico de “metástase

de adenocarcinoma compatível com origem primária mamária, recetor de estrogénio positivo em 85% das células neoplásicas, HER2 negativo”. Completou o estadiamento com identificação de metástases ósseas na cintigrafia óssea.

Em conclusão: doente com carcinoma ductal da mama invasor, RE/RP positivos em 70% das células, HER2- (Luminal B-Like HER2-) inicialmente diagnosticada em estadio IIB que apresenta recorrência da doença com metastização hepática e óssea.

Nesta altura é referenciada ao Serviço de Oncologia do Centro Hospitalar do Porto.

Iniciou quimioterapia paliativa com Carboplatina e Gemcitabina a 17/4/2017 que manteve até 18/9/2017, com estabilização das metástases ósseas e hepáticas pela reavaliação imagiológica.

Em setembro 2017 dada a progressão de doença a nível hepático é proposta para inclusão no Ensaio Clínico “CompLEEment-1”, que aceita.

No contexto do ensaio clínico inicia tratamento com Letrozole e Ribociclib. Após o primeiro ciclo de tratamento desenvolve toxicidade hematológica pelo que suspende o tratamento. Desenvolve quadro de colestase hepática com hiperbilirrubinemia. Após exclusão de causa obstrutiva inicia quimioterapia com Carboplatina e Gemcitabina com ajuste de dose pela alteração das enzimas hepáticas. Após o primeiro ciclo de tratamento apresenta deterioração da função hepática e do estado geral pelo que vem a falecer a 23 de novembro de 2017.

Um cronograma do caso clínico pode ser encontrado na Figura 1, em apêndice

Revisão da Literatura

No que se refere à revisão da literatura relevante a este caso clínico e após leitura do mesmo, verifica-se a existência de duas abordagens distintas. Uma primeira, em que o caso clínico foi abordado como cancro da mama precoce, e a segunda, mais tardia, após o conhecimento da existência de metástases ósseas e hepáticas. Assim, serão aqui apresentadas as recomendações dos órgãos relevantes para cada abordagem.

Cancro da Mama Precoce

O diagnóstico de CM baseia-se na avaliação clínica, imagiológica e por anatomia-patológica. A avaliação clínica da mama que inclui a da palpação bimanual de ambas as mamas e gânglios linfáticos regionais I, pode identificar alterações suspeitas na mama como alterações do aspeto da mama, nódulo, escorrência mamilar, adenopatias axilares suspeitas. No entanto, algumas lesões da mama são infra clínicas, ou seja, não detetadas pela avaliação da doente, apenas por exame imagiológico, geralmente de rastreio. Por outro lado, através da identificação de sintomas e pelo restante exame físico pode colocar-se a suspeita de metastização à distância (especialmente ósseas, hepáticas e pulmonares; metástases neurológicas só serão investigadas no caso de se apresentarem sinais neurológicos)¹, por métodos de imagiologia.

A avaliação, após diagnóstico de CM, obriga a história médica completa, história familiar de neoplasias (da mama, do foro ginecológico ou outros), exame físico, estudo analítico: hemograma completo, testes de função renal e hepática, níveis de fosfatase alcalina, cálcio, avaliação do estado menopáusico dos pacientes (no caso de cancro da mama em mulher; medindo níveis de estradiol e Hormona Estimulante de Folículos) e exames de estadiamento se indicados. Nos casos em que se planeie tratar pacientes com antraciclinas e/ou Trastuzumab, avaliar a função cardíaca (através de ecocardiograma) é essencial (Nível de Evidência I, A)¹.

As técnicas imagiológicas para avaliação mamária incluem a mamografia bilateral, e a ecografia da mama e gânglios linfáticos regionais⁷. A ressonância magnética não está

recomendada por rotina, mas deverá ser considerada em casos de CM hereditário, associado a mutações BRCA, próteses mamárias, carcinoma lobular, neoplasias multifocais ou altas discrepâncias entre diagnóstico clínico e imagiológico (Nível de Evidência III, B). A ressonância magnética é também o exame de eleição na avaliação prévia à administração de quimioterapia neoadjuvante e para avaliação da resposta após a terapia sistémica.

O diagnóstico definitivo e a caracterização tumoral passam pelo exame patológico do tumor primário e citologia ou histologia de gânglios axilares, no caso de serem suspeitos.

O diagnóstico patológico deve ser levado a cabo através de uma biópsia de agulha grossa ("*core needle biopsy*"), se necessário guiado por ecografia, ou uma aspiração de agulha fina se primeira biópsia for totalmente impossível. Esta avaliação deve ser obrigatoriamente feita antes de ser realizado qualquer tipo de tratamento.

Nas doentes propostas para tratamento neoadjuvante, os recentes estudos SENTINA e ACOSOG Z1071 demonstraram níveis inferiores de deteção e níveis superiores de falsos negativos quando a biópsia de gânglio sentinela se realiza após início de tratamento sistémico comparado com a pesquisa antes do tratamento sistémico ^{8,9}. No entanto na prática clínica a pesquisa de gânglio sentinela é habitualmente realizada após o tratamento neoadjuvante, no momento da cirurgia, para definir a necessidade de esvaziamento axilar, no caso de ausência de adenopatias axilares previamente identificadas.

O diagnóstico patológico segue classificação da Organização Mundial de Saúde¹⁰ e o sistema TNM de estadiamento, com base no relatório final da Anatomia Patológica que deve especificar: tipo histológico do tumor, grau, avaliação imunohistoquímica do Recetor de Estrogénio (e também do Recetor de Progesterona no caso de neoplasias invasivas), assim como expressão genética de HER2 (*Human Epidermal Growth Factor 2*)., marcadores de proliferação, como o Ki67, podem também ser úteis, apesar da variabilidade de resultados entre observadores ¹¹.

A abordagem da axila para estadiamento ganglionar durante a cirurgia, através de esvaziamento ganglionar está associado a linfedemas do membro superior em até 25% dos casos após cirurgia, chegando aos 40% quando combinado com radioterapia axilar. Atualmente a biópsia do gânglio sentinela é a prática recomendada para avaliar o envolvimento ganglionar, a não ser que este seja detetado através de biópsia guiada por ecografia¹². A biópsia de gânglio sentinela resulta em menor morbilidade em termos de sintomas no ombro e reduz o tempo de internamento. Após avaliação do gânglio sentinela, se negativo para

pesquisa de metástases, não é necessário prosseguir com esvaziamento axilar. Se o gânglio sentinela se encontrar metastizado, deve ser considerado o esvaziamento axilar para completar o estadiamento ganglionar.

O estadiamento para avaliação de risco deve ser efetuado de acordo com o sistema TNM, assim como a avaliação patológica pós-operatória (ver tabelas III e IV). Esta deve incluir o número, localização e diâmetro máximo de tumores removidos, a existência de tumor nas margens de ressecção e número total de gânglios axilares linfáticos removidos, número de gânglios positivos para metástases assim como a dimensão e a extensão extraganglionar de quaisquer metástases nos gânglios.

Os fatores prognósticos mais importantes nos estadios iniciais de CM são: expressão de RE/RP, HER2 e marcadores de proliferação (como o Ki67), o número de gânglios linfáticos regionais envolvidos, a histologia tumoral, o tamanho, o grau de diferenciação tumoral e a presença de invasão vascular peri-tumoral. Destaca-se a expressão de RE/RP e HER2, que para além do valor prognóstico são também preditivos de resposta a algumas terapêuticas, ajudando para a seleção de pacientes para de terapêuticas endócrinas e terapêuticas anti-HER2, respetivamente. Por norma, uma maior expressão de RE está associada a um menor benefício da quimioterapia. No entanto, apesar da importância da biologia tumoral, o envolvimento metastático de gânglios linfáticos regionais, especificamente o número de gânglios envolvidos, continua a ser um dos fatores mais fortes na determinação do prognóstico a longo prazo.

O tratamento dos casos de cancro da mama deve ser efetuado em “unidades de mama”, centros oncológicos especializados que lidem com um alto volume de casos de cancro da mama primário (mais do que 150 casos por ano), com uma equipa multidisciplinar constituída por radiologistas, cirurgiões, radio-oncologistas, oncologistas médicos e patologistas especializados em cancro da mama. O tratamento a efetuar, após discussão com toda a equipa, em Consulta de Grupo Multidisciplinar, e também com a doente, é orientado para o tipo e localização da neoplasia.

Em doentes jovens e em doentes com história familiar de cancro deve ser considerada e explorada a hipótese de hereditariedade (especificamente a orientação para, estudo genético e pesquisa de mutações BRCA1/2). Nas doentes portadoras de uma mutação BRCA devem ser discutidas as hipóteses de cirurgias profiláticas com os pacientes, preferencialmente em âmbito de Consulta de Risco de Cancro, em que deve participar também

um geneticista. O impacto da detecção de mutação BRCA não é apenas a nível individual, mas também da família em que poderão ser identificados “portadores saudáveis” que apresentam um risco aumentado de cancro e com quem também devem ser discutidas formas de prevenção.

Sem dúvida, a maior mudança em termos de tratamento de CM nas últimas décadas foi a tendência para mudar a abordagem cirúrgica para uma vertente conservadora (mastectomia parcial com margens negativas, sem tumor, seguida de radioterapia), sendo que a mastectomia total ainda está indicada em casos de grande tamanho tumoral (relativo ao tamanho da mama), multicentricidade, incapacidade de conseguir margens negativas, radioterapia prévia no tórax/mama, outras contraindicações ou opção do paciente¹³. A cirurgia conservadora coloca ênfase especial na manutenção de uma cosmética favorável, através do uso de técnicas de deslocação de tecidos (oncoplastica), para além dos objetivos clínicos desejados. É necessária na cirurgia conservadora, uma cuidadosa análise histológica das margens cirúrgicas: margens positivas devem ser descritas (posição anatómica em peças orientadas). As margens são consideradas negativas quando não existe tecido tumoral nas margens^{14,15}. Apesar disso, em casos de alto risco de neoplasia de novo, recorrência ou bilateralidade da neoplasia (Radioterapia prévia por linfoma, mutações BRCA1 ou BRCA2), os pacientes devem ter a opção de realizar cirurgia de redução de risco, que consiste em mastectomia profilática e reconstrução mamária. Em mulheres com mutação BRCA1, o risco durante a vida de desenvolver neoplasia da mama varia entre 65% a 90%, com o risco a dez anos de neoplasia contralateral a variar entre os 25% a 31%^{16,17}, sendo que a mastectomia profilática bilateral diminui esse risco em 90% a 95% (Nível de Evidência III, A). Tais pacientes devem ser informados que existe evidência que casos de cancro da mama primário tratados com cirurgia conservadora e vigilância podem ter um prognóstico semelhante ao dos que os que optam por mastectomia profilática¹⁸.

Previamente a qualquer intervenção cirúrgica, pode ser considerada terapia sistémica primária neoadjuvante em determinados casos, nomeadamente se se pretender a diminuição do tamanho da neoplasia em tumores considerados inoperáveis ou para possibilitar uma cirurgia conservadora com resultado estético mais favorável. Atualmente os subtipos de CM HER2+ e triplo negativo são considerados para quimioterapia neoadjuvante mesmo em casos em que é possível a cirurgia conservadora, dada a indicação para quimioterapia e a frequente resposta a este tratamento com obtenção de resposta patológica completa, o que está associado a prognóstico mais favorável.

A radioterapia adjuvante está recomendada após cirurgia conservadora¹⁹ (Nível de Evidência I, A). A irradiação completa da mama, só por si, reduz o risco a 10 anos de qualquer recorrência em 15% e o risco de mortalidade relacionado com CM a 15 anos em 4%¹⁹. A radioterapia deve ser considerada em pacientes com fatores de risco para controlo local da neoplasia, tais como idade menor a 50 anos, tumores em estadio III, carcinoma ductal *in situ*, invasão vascular ou excisão tumoral não radical²⁰. As recorrências a nível ganglionar detetáveis clinicamente são raras, mas irradiação das áreas de drenagem ganglionar continua a ser recomendada a todos os pacientes com envolvimento ganglionar²¹. O esquema classicamente recomendado de radioterapia são 45-50 Gy em 25 a 28 frações (sessões) de 1.8 a 2.0 Gy, tipicamente com uma dose *boost* de 10 a 16 Gy administrados em doses únicas de 2 Gy.

A terapêutica sistémica adjuvante deverá ser baseada na sensibilidade previsível ao tratamento a administrar, o benefício do seu uso e do risco individual de recidiva, assim como as condições clínicas e as preferências da doente. Embora publicações de *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) afirmem que o benefício relativo da quimioterapia é semelhante em todos os grupos, independentemente da idade, estadio, grau histopatológico e estado do RE²², o parecer da ESMO continua a ser que, em casos de carcinoma luminal (com expressão de recetores de estrogénio) com indicações pouco claras para quimioterapia, a decisão deve ser baseada no fenótipo intrínseco (ver Figura 2, em apêndice) determinado pelo estado do RE/ RP, HER2 e Ki67 (ver tabela I, em apêndice), se necessário com o recurso a estudos genómicos, tais como MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna ROR e Endopredict, se possível, para determinar o risco de recorrência e o potencial benefício de associação de quimioterapia.^{23, 24}

Todos os carcinomas mamários luminais devem ser tratados com terapêutica endócrina. Os CM com fenótipo luminal A não requerem quimioterapia (Nível de Evidência I, A)¹, exceto se apresentarem envolvimento ganglionar, nomeadamente em mais de 3 gânglios. Os CM luminal B com HER2 negativo (como no caso exposto neste trabalho), constituem a população na qual existe a maior incerteza no que toca a indicações para quimioterapia. Tais indicações variam conforme o risco de relapso, que recai sobre o tamanho do tumor, a sua agressividade (grau tumoral, índice de proliferação, invasão vascular), envolvimento ganglionar, resposta previsível ao tratamento e opções do paciente. Ferramentas como o *Adjuvant! Online*, *PREDICT* e o *Nottingham Prognostic Index* existem para permitir o cálculo de riscos de recorrência e benefícios de tratamentos quando aplicados individualmente^{25,26}. A

hormonoterapia está indicada em todos os casos em que exista expressão de RE e/ou RP detetável, independentemente do uso de quimioterapia e/ou terapia dirigida^{27,28}, sendo a escolha de agente dependente do estado menopáusico da paciente e de comorbilidades que possam contraindicar o uso de determinado fármaco ou potencializar toxicidades. Seguindo o caso em estudo neste trabalho, para pacientes pré-menopáusicas, o procedimento aceito é 20mg de Tamoxifeno por dia durante 5 a 10 anos. A adição de supressão ovárica ao tratamento (seja por adição de agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas [GnRH] ou por ablação ovárica por cirurgia) continua a ser um tópico de debate. Atualmente é aceito para doentes de alto risco de recorrência que mantêm função ovárica após quimioterapia.^{29,30} Recentemente foi considerado que doentes pré-menopáusicas, muito jovens (com menos de 35 anos) de alto risco de recorrência, previamente tratadas com quimioterapia e com preservação da função ovárica, beneficiavam de hormonoterapia com inibidor da aromatase (especificamente Exemestano) associado a Goserelina, durante 5 anos (Estudos SOFT e TEXT). É de referir também que está já demonstrado que amenorreia induzida por quimioterapia está relacionada com resultados a longo prazo mais favoráveis^{31,32}. Tradicionalmente foi aceito que a combinação de supressão ovárica e Tamoxifeno em pacientes com RE positivo seria tão eficaz como quimioterapia em regime CMF (Ciclofosfamida / Metotrexato / Fluorouracilo) e poderia ser considerada em alternativa a esta^{29,32}.

A quimioterapia está recomendada na maioria dos CM triplos negativos, cancros HER2 positivos e em HER2 negativos luminais de alto risco, sendo que o benefício absoluto da quimioterapia é mais pronunciado em tumores com RE negativo^{33,34}. Os regimes mais usados contêm antraciclinas e/ou taxanos, embora em casos particulares ainda se use CMF. OS protocolos mais frequentemente utilizados são: 4 ciclos de Doxorrubicina (ou equivalente, como a Epirrubicina) e Ciclofosfamida (AC; EC no caso de se usar Epirrubicina). A associação sequencial de taxanos (como o Paclitaxel ou Docetaxel) ao regime terapêutico aumenta a eficácia da quimioterapia independentemente da idade, estado ganglionar, tamanho ou grau tumoral ou uso posterior de hormonoterapia; no entanto, essa adição aumenta o risco de toxicidade não cardíaca^{22,35}. O uso sequencial, ao invés de concomitante, pelo aumento importante de toxicidade com o último, de antraciclinas e taxanos é uma abordagem com resultados mais favoráveis³⁶, existindo inclusive estudos que indicam que administrar taxanos antes das antraciclinas é uma abordagem mais eficaz que a ordem inversa³⁷. No geral, regimes quimioterápicos baseados em antraciclinas e taxanos reduzem a mortalidade por cancro da mama em aproximadamente um terço^{22,28}.

O tratamento do cancro da mama durante a gravidez é possível, pelo que a interrupção da gravidez não está indicada. A cirurgia adequada do tumor primário é possível, assim com o tratamento sistémico após o 2º trimestre de gravidez, com protocolos de tratamento semelhantes aos utilizados em doentes não grávidas. No entanto, a radioterapia deve ser realizada apenas após o parto. Não está prevista a antecipação da data do parto, mas o final da gestação obriga a vigilância apertada no sentido de minimizar a ocorrência de parto em período de mielodepressão. Após o parto se está previsto prosseguir o tratamento deve ser desaconselhada a amamentação.

Cancro da Mama Metastático

O Cancro da Mama Metastático³⁸, apesar de tratável, continua a ser uma entidade incurável, com uma sobrevida mediana de 2 a 3 anos e sobrevivência a 5 anos de aproximadamente 25%^{39,40}, embora estudos recentes apontem para um aumento geral na sobrevida⁴¹. O paradigma de tratamentos e abordagem clínica ao Cancro da Mama metastático continua a ser um tópico rodeado de muita incerteza, com níveis de evidência para recomendações ainda significativamente baixos, necessitando de mais e melhores ensaios clínicos para tentar esclarecer questões clínicas importantes. Com vista a tentar esclarecer questões e num contínuo esforço para melhorar os tratamentos e abordagens ao Cancro da Mama Avançado, realizou-se em 2015, em Lisboa, a terceira Conferência de Consenso Internacional de Cancro da Mama Avançado (ABC 3).

A abordagem ao Cancro da Mama avançado começa pela biópsia (de preferência histológica) às lesões suspeitas para confirmar o diagnóstico de metástase. A importância deste procedimento recai não só na confirmação de que de facto se tratam de metástases, mas permite, também, a avaliação de biomarcadores (especialmente RE e HER2), que devem ser avaliados sempre, pelo menos uma vez, no caso de progressão metastática do cancro da mama. Estes marcadores são cruciais, pois é o seu estado que irá orientar a terapêutica futura juntamente com outros fatores como terapêuticas prévias e toxicidade causada por estas, intervalo sem evidência de doença, número/extensão e local das metástases, idade, co morbilidades, estado menopáusico da doente. A existência de envolvimento visceral extenso, eventualmente associado a sintomas, justifica uma abordagem que possibilite o controlo mais rápido da doença.

Após o estudo inicial, proceder-se-á à proposta de tratamento. No caso de metástases RE positivo/HER2 negativo (como o caso em estudo), o tratamento preconizado é hormonoterapia, que deve ser a opção na maioria dos casos, exceto casos com “crise visceral” ou em caso de suspeita de resistência endócrina. A crise visceral é definida como uma disfunção severa de órgão(s) verificada por sinais e sintomas, estudos laboratoriais e uma rápida progressão da doença; não é simplesmente a presença de neoplasias (metastáticas ou primárias) mas sim um severo compromisso da função orgânica, sendo uma indicação clínica para uma terapêutica mais rápida, agressiva e eficaz, como a quimioterapia. Apesar de todas as *guidelines* oncológicas concordarem com esta recomendação, a realidade é que com frequência estas pacientes, particularmente pré-menopáusicas, ainda recebem quimioterapia

como primeiro tratamento, mesmo sem crise visceral, apesar de demonstrar uma eficácia menor e associada a maior toxicidade⁴².

Nos últimos 2 anos, a introdução de uma nova classe de agentes, os inibidores da CDK 4/6 (Ciclina dependente de Cinase) em combinação com um agente de hormonoterapia, foi o avanço mais importante no tratamento de Cancro da Mama Avançado luminal. O efeito do inibidor CDK 4/6 Palbociclib em conjunto com um inibidor da aromatase (Letrozole) como uma terapia de 1ª linha foi estudado no ensaio clínico PALOMA⁴³, que demonstrou um benefício substancial na sobrevivência sem progressão a 10 meses. Um estudo semelhante, o MONALEESA 2, avaliou a associação de Letrozole ao Ribociclib, outro inibidor das ciclinas 4/6.

No tratamento com CM metastático RE+/HER-2 -, o recurso a quimioterapia com agente único ou terapêutica combinada são ambas escolhas aceitáveis. No entanto, é frequentemente preferida a monoterapia, dada a maior toxicidade da poliquimioterapia, sendo esta associada a maior toxicidade. No entanto no caso de metastização visceral extensa recorre-se com frequência a poliquimioterapia para potenciar a resposta terapêutica. Regimes baseados em antraciclinas ou taxanos são geralmente consideradas a 1ª linha em CM metastizado em pacientes que não tenham previamente realizado esta terapia como (neo)adjuvante e na ausência de contraindicações ou objeções do paciente. No caso de resistência a antraciclinas e suscetibilidade a taxanos, o uso destes pode ser considerado o tratamento de eleição, em monoterapia. Pacientes já tratados com regimes de taxanos e antraciclinas, com curto intervalo livre de doença, podem ser sujeitos a tratamentos com Capecitabina, Gemcitabina, sais de platina (como a Carboplatina). O uso concomitante de quimioterapia e hormonoterapia não está recomendado.

No caso clínico apresentado, o ensaio clínico CompLEEment-1, tratava-se de um ensaio de fase IIIB, de segurança, de um só braço em que as doentes eram tratadas com Ribociclib, Letrozole e, se pré-menopáusicas, Goserelina). O uso de agonistas da Hormona Libertadora de Hormona Luteinizante (LHRH) como a Goserelina está altamente recomendado para mulheres pré/peri-menopáusico em associação à terapêutica endócrina, nomeadamente se utilizado inibidor da aromatase

Paralelamente ao tratamento antineoplásico, o suporte paliativo dever ser oferecido aos pacientes com cancro da mama metastático desde o início deste diagnóstico, e deve ser priorizado. De facto, nesta situação de doença incurável, todos os esforços devem ser

utilizados para preservar a qualidade de vida da doente e minorar o sofrimento com controlo adequado de sintomas, para além de suporte psicológico, apoio social e familiar.

Discussão

Após a revisão da literatura relevante a este caso clínico, verifica-se que as principais recomendações para abordagem do cancro da mama foram seguidas.

A deteção desta neoplasia pela doente é explicada por não estar previsto o rastreio de cancro da mama em idade jovem, pelo que só quando o nódulo atinge dimensão para ser detetável pela palpação a própria doente o identifica. Após confirmação por biópsia de carcinoma invasor de fenótipo RH+/HER2 – é proposta cirurgia conservadora, para qual não existe contraindicação para a sua realização durante a gravidez.

Dada a idade jovem da doente, e apesar de não ter história familiar, foi solicitado estudo genético, que excluiu a presença de mutações associadas a risco familiar de cancro, nomeadamente mutações BRCA 1 e 2.

As recomendações pós-cirúrgicas, que passam pela aplicação (ou não) de quimioterapia, radioterapia e hormonoterapia, seguiram as recomendações generalizadas. A quimioterapia efetuada com antraciclinas (Epirrubicina) e taxanos (Paclitaxel) segue as recomendações da ESMO, sendo os agentes aplicados sequencialmente, o que, como já mencionado, é uma abordagem que demonstrou uma maior eficácia terapêutica. Este regime quimioterápico induziu a amenorreia (que é um fator preditivo positivo a longo prazo), tendo sido esta mantida com Goserelina após a paciente ter retomado o ciclo menstrual. O uso de Goserelina está em linha com as recomendações expostas, assim como a prescrição de Tamoxifeno como hormonoterapia adjuvante pós-cirúrgica. Nesta doente dadas as características do tumor, associado a maior risco de recorrência poderia ter sido considerado a terapêutica endócrina com Exemestano associado a Goserelina, com base nos estudos SOFT e TEXT. O regime de radioterapia (recomendada sempre após cirurgia conservadora) foi aplicado corretamente (25 sessões).

A abordagem seguida aquando do diagnóstico de cancro da mama avançado é considerada correta segundo o autor desta dissertação. Após a suspeita de metastização, a realização de métodos imagiológicos e de biópsia das lesões permitiu a correta identificação destas como metástases, assim como a avaliação dos biomarcadores, de forma a orientar a terapêutica. Apesar de o tratamento de eleição para as metástases RE positivas/HER 2 negativas ser a hormonoterapia, hepática extensão da doença hepática, envolvendo mais de metade do fígado, apesar da doente se encontrar assintomática (confirmada por estudos laboratoriais) influenciou a decisão médica e foi indicação para quimioterapia com Gemcitabina

e Carboplatina, ambos agentes quimioterápicos considerados adequados para esta abordagem. Após a progressão da doente a doente foi proposta para inclusão em ensaio clínico, pela possibilidade de tratamento com fármaco inovador, inibidor das ciclinas 4/6 – Ribociclib – que em estudos anteriores se mostrou eficaz em contextos semelhantes de doença. No entanto a doente não tolerou o tratamento e veio a falecer cerca de 8 meses após o diagnóstico de doença metastática.

Conclusões

Tendo exposto a literatura relevante e comparando-a com a abordagem clínica do caso em estudo, é da opinião do autor desta dissertação que as recomendações da ESMO são seguidas, apesar da necessária individualização do tratamento. A importância destas recomendações não tem por base a obtenção de um modelo rígido que deve ser seguido estritamente, mas, antes, de providenciarem alicerces que permitam dar um sentido à direção o tratamento desta entidade patológica, mas sempre de forma personalizada considerando as características de cada paciente, pois não existem duas neoplasias iguais e, ainda menos, dois doentes iguais.

No que toca a Oncologia, a abordagem ao cancro da mama é pioneira no campo da medicina personalizada. Como exposto nesta dissertação, existem várias ferramentas que permitem a deliberação caso a caso de como abordar um determinado paciente, tendo em contas as suas particularidades genéticas, fenotípicas e físicas.

É ainda uma realidade que os estadios avançados de cancro da mama permanecem uma área de incerteza no que toca ao seu tratamento/abordagem, sendo que mais e melhores ensaios clínicos e investigação básica e translacional, são necessários para averiguar novas avenidas de tratamento, redução de morbilidades e aumento das taxas de sobrevivência.

A nível pessoal, o autor frisa a sua anterior ignorância sobre a quantidade de variáveis na abordagem ao cancro da mama, especialmente em termos de particularidades diagnósticas, abordagens terapêuticas, e fatores limitantes do tratamento: veja-se a particularidade do caso estudado, no qual a paciente é diagnosticada às 12 semanas de gravidez. Com esta dissertação foi possível aprender que, de facto, a gravidez não é um fator limitante no tratamento de cancro da mama; a aplicação de quimioterapia não foi alterada devido ao fato de a paciente se encontrar grávida, nem a criança sofreu quaisquer repercussões negativas devido ao tratamento, até à data de elaboração desta dissertação.

Apêndice

Tabela I Subtipos intrínsecos de Cancro da mama

Intrinsic subtype	Clinicopathologic surrogate definition	Notes
Luminal A	'Luminal A-like' ER-positive HER2-negative Ki67 low* PgR high** low-risk molecular signature (if available)	*Ki-67 scores should be interpreted in the light of local laboratory values: as an example, if a laboratory has a median Ki-67 score in receptor-positive disease of 20%, values of 30% or above could be considered clearly high; those of 10% or less clearly low, **Suggested cut-off value is 20%; quality assurance programmes are essential for laboratories reporting these results.
Luminal B	'Luminal B-like (HER2-negative)' ER-positive HER2-negative and either Ki67 high or PgR low high-risk molecular signature (if available) 'Luminal B-like (HER2-positive)' ER-positive HER2-positive any Ki67 any PgR	
HER2 overexpression	'HER2-positive (non-luminal)' HER2-positive ER and PgR absent	
'Basal-like'	'Triple-negative (ductal)' ER and PgR absent HER2-negative	There is ~80% overlap between 'triple-negative' and intrinsic 'basal-like' subtype, but 'triple-negative' also includes some special histological types such as (typical) medullary and adenoid cystic carcinoma with low risks of distant recurrence.

ER, oestrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor 2 receptor; PgR, progesterone receptor.

Tabela II Estadiamento de Cancro da mama

Overall Stage	T Category	N Category	M Category
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
Stage IIA	T1	N1	M0
Stage IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Stage IIIA	T1 T2 T3 T3	N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0
Stage IIIB	Any T T4	N3 Any N	M0 M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Tabela III Classificação abreviada TNM de Cancro da mama

Tumours	T0/Tis	T1	T2	T3	T4
Tumour Size	T0: No primary tumour. Tis: Tumour only in breast ducts or lobules.	0-2 cm	2-5 cm	>5 cm	Tumor of any size with extension to chest wall/skin or ulceration **inflammatory breast cancer is staged as T4.
Nodes	N0	N1	N1mi	N2	N3
	No lymph node metastases.	Cancer cells present in 1-3 axillary lymph nodes.	Lymph node tumor > 2 mm.	Cancer cells present in 4-9 axillary lymph nodes.	Cancer cells in infra or supraclavicular lymph nodes, or in >10 axillary lymph nodes.
Metastasis	M0	M1			
	No evidence of cancer metastasis.	Cancer found in other areas of body.			

Tabela IV Classificação TNM completa de cancro da mama

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductal carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobular carcinoma in situ
Tis (Paget's)	<p>Paget's disease (Paget disease) of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS and/or LCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget's disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget's disease should still be noted.</p>
T1	Tumor ≤ 20 mm in greatest dimension
T1mi	Tumor ≤ 1 mm in greatest dimension
T1a	Tumor > 1 mm but ≤ 5 mm in greatest dimension
T1b	Tumor > 5 mm but ≤ 10 mm in greatest dimension
T1c	Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest dimension
T2	Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest dimension
T3	Tumor > 50 mm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or skin nodules)
T4a	Extension to the chest wall, not including only pectoralis muscle adherence/invasion
T4b	Ulceration and/or ipsilateral satellite nodules and/or edema (including peau

T4c T4d	d'orange) of the skin, which do not meet the criteria for inflammatory carcinoma Both T4a and T4b Inflammatory carcinoma
NX N0 N1	Regional lymph nodes cannot be assessed No regional lymph node metastases Metastases to movable ipsilateral level I, II axillary lymph node
N2	Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; or in clinically detected ipsilateral internal mammary nodes in the absence of clinically evident axillary lymph node metastases
N2a	Metastases in ipsilateral level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
N2b	Metastases only in clinically detected ipsilateral internal mammary nodes and in the absence of clinically evident level I, II axillary lymph node metastases
N3	Metastases in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I, II axillary lymph node involvement; or in clinically detected ipsilateral internal mammary lymph node(s) with clinically evident level I, II axillary lymph node metastases; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
N3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
N3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
N3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g. previously removed or not removed for pathological study)
pN0	No regional lymph node metastasis identified histologically
pN0 (i-)	No regional lymph node metastases histologically, negative immunohistochemistry (IHC)
pN0 (i+)	Malignant cells in regional lymph node(s) not >0.2 mm [detected by hematoxylin and eosin (H&E) staining or IHC including isolated tumor cell clusters (ITCs)]
pN0 (mol-)	No regional lymph node metastases histologically, negative molecular findings (RT-PCR)
pN0 (mol+)	Positive molecular findings (RT-PCR), but no regional lymph node metastases detected by histology or IHC
pN1	Micro metastases; or metastases in one to three axillary lymph nodes; and/or in internal mammary nodes with metastases detected by SLNB but not clinically detected
pN1mi	Micro metastases (>0.2 mm and/or >200 cells, but none >2.0 mm)
pN1a	Metastases in one to three axillary lymph nodes, at least one metastasis >2.0 mm
pN1b	Metastases in internal mammary nodes with micro metastases or macro metastases detected by SLNB but not clinically detected
pN1c	Metastases in one to three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micro metastases or macro metastases detected by SLNB but not clinically detected

pN2	Metastases in four to nine axillary lymph nodes; or in clinically detected internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases
pN2a	Metastases in four to nine axillary lymph nodes (at least one tumor deposit >2.0 mm)
pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases
pN3	Metastases in ≥ 10 axillary lymph nodes; or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; or in clinically detected ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micro metastases or macro metastases detected by SLNB but not clinically detected; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastases in ≥ 10 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit >2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (level III axillary lymph) nodes
pN3b	Metastases in clinically detected ipsilateral internal mammary lymph nodes in the presence of one or more positive axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micro metastases or macro metastases detected by SLNB but not clinically detected
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases

cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases, but deposits of molecularly or microscopically detected tumor cells in circulating blood, bone marrow or other non-regional nodal tissue that are not >0.2 mm in a patient without symptoms or signs of metastases
M1	Distant detectable metastases as determined by classic clinical and radiographic means and/or histologically proven >0.2 mm

Tabela V Recomendações da ESMO para o tratamento sistémico segundo o subtipo de cancro

Subtype	Recommended therapy	Comments
Luminal A-like	ET alone in the majority of cases	Consider ChT if: high tumour burden (four or more positive LN, T3 or higher) grade 3
Luminal B-like (HER2-negative)	ET + ChT for the majority of cases	
Luminal B-like (HER2-positive)	ChT + anti-HER2 + ET for all patients	If contraindications for the use of ChT, one may consider ET + anti-HER2 therapy, although no randomised data exist.
HER2-positive (non-luminal)	ChT + anti-HER2	
Triple-negative (ductal)	ChT	

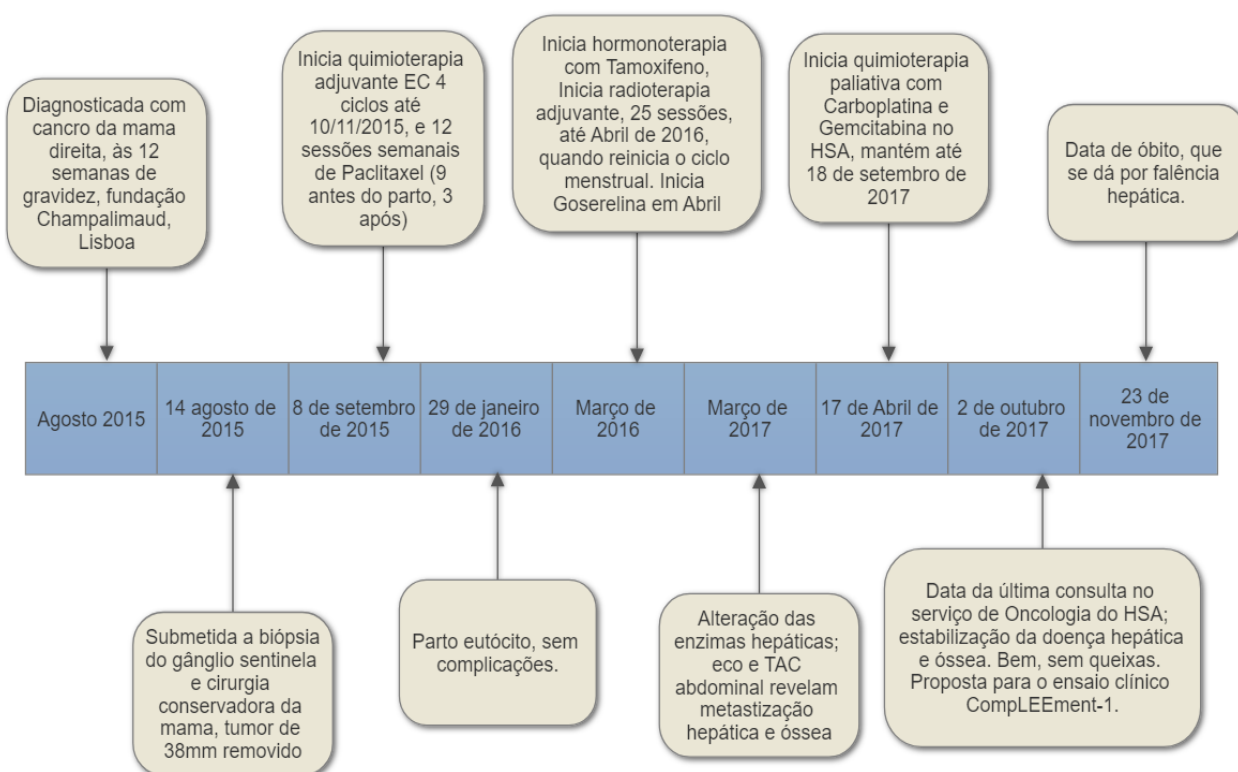


Figura 1 Cronograma do Caso Clínico

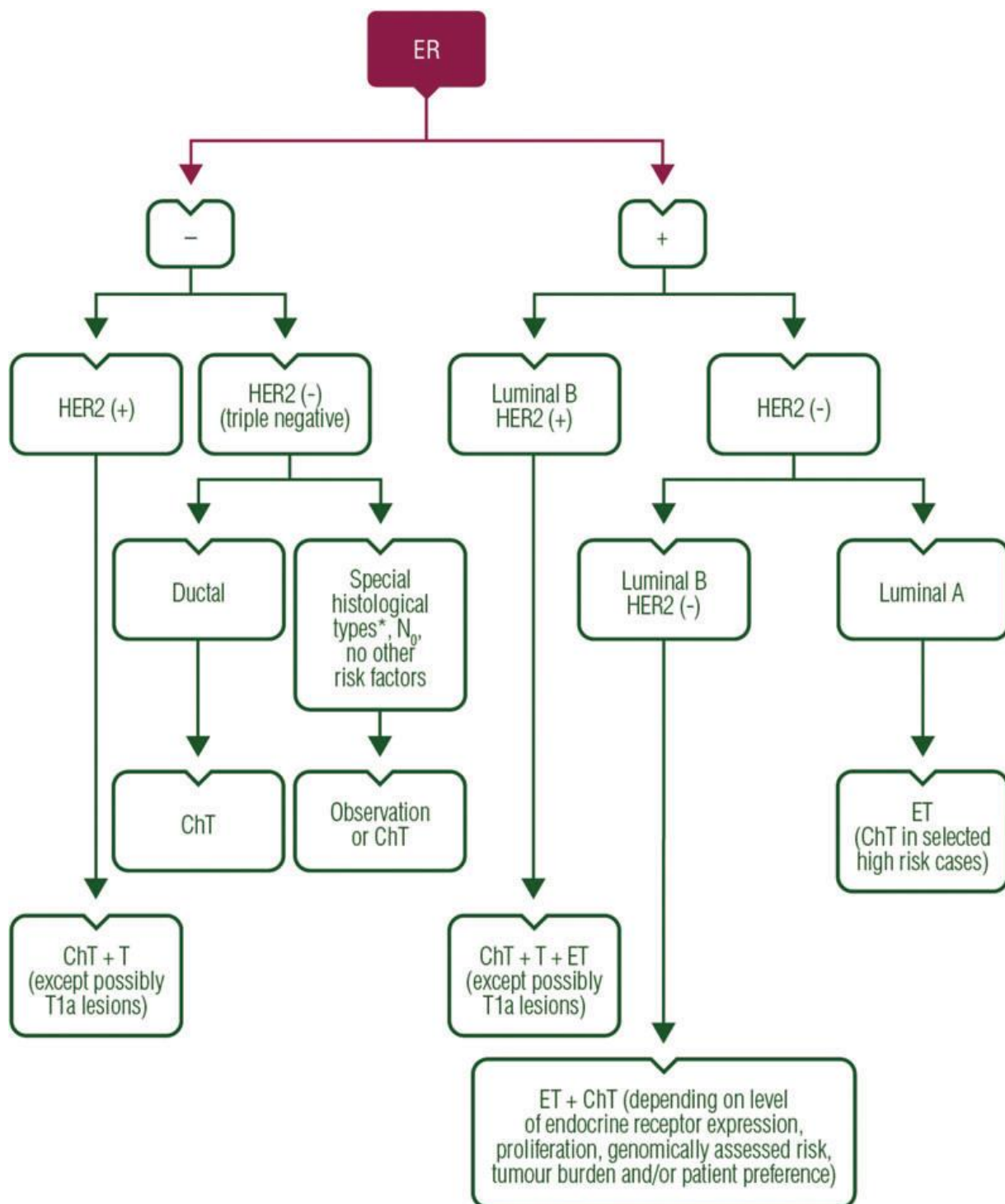


Figura 2 Fluxograma de abordagem clínica segundo o estado dos recetores hormonais

Referências Bibliográficas

1. . Senkus, E., Kyriakides, S., S. Ohno et al. *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* 2015, Annals of Oncology.
2. Allemani C, Weir HK, Carreira H et al. *Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)*. s.l. : Lancet, 2015. 385: 977–1010..
3. . Autier P, Boniol M, La Vecchia C et al. *Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database* s.l. : BMJ, 2010. 341: c3620.
4. . Society, American Cancer. *Breast Cancer facts & figures* Atlanta : s.n., 2013.
5. Collins, L.C., Marotti, J.D., Gelber, S., et al. *Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer*. s.l. : Breast Cancer Res Treat., 2012. 131:1061–1066.
6. Keegan, T.H., DeRouen, M.C., Press, D.J. et al. *Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women*. s.l. : Breast Cancer Res, 2012. 14:R55.
7. Perry N, Broeders M, deWolf C et al. *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis, 4th Edition*. Luxemburgo : European Commission Office for Official Publications of the European Communities, 2006.
8. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. *Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study*. s.l. : Lancet Oncol 2013. 14: 609–618..
9. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. *Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial*. JAMA. s.l. : JAMA, 2013. 310: 1455–1461.
10. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. *WHO Classification of Tumours, 4th edition*. Lyon : IARC, 2012.
11. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R et al. *Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki-67 Breast Cancer Working Group*. s.l. : J Natl Cancer Inst, 2011. 103: 1656–1664..
12. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE et al. *Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer*. s.l. : J Clin Oncol, 2014. 32: 1507–1515.
13. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML et al. *Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy*. s.l. : Eur J Cancer, 2010. 46: 3219–3232.
14. Baso, Association of Breast Surgery at. *Surgical guidelines for the management of breast cancer*. s.l. : Eur J Surg Oncol, 2009. 35(Suppl 1): 1–22.
15. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. *Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981–22023 AMAROS): a*

randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. s.l. : Lancet Oncol, 2014. 15: 1303–1310.

16. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE et al. *Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada.* s.l. : J Natl Cancer Inst, 2006. 98: 1694–1706.

17. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. *Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies.* s.l. : Am J Hum Genet, 2003. 72: 1117–1130.

18. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL et al. *Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status.* s.l. : Cancer, 2013. 119: 1402–1411.

19. Darby S, McGale P et al. *Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials.* s.l. : Lancet, 2011. 378: 1707–1716.

20. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al. *Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial.* s.l. : Lancet Oncol, 2015. 16: 47–56.

21. P, Poortmans. *Postmastectomy radiation in breast cancer with one to three involved lymph nodes: ending the debate.* s.l. : Lancet, 2014. 383: 2104–2106.

22. Peto R, Davies C et al. *Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials.* s.l. : Lancet, 2012. 379: 432–444.

23. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. *Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015.* s.l. : Ann Oncol, 2015. 26: 1533–1546.

24. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP et al. *A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study.* s.l. : Int J Cancer , 2013. 133: 929–936.

25. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ et al. *Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer.* s.l. : J Clin Oncol, 2001. 19: 980–991.

26. Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM et al. *A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer.* s.l. : Eur J Surg Oncol, 2011. 37: 411–417.

27. Colleoni M, Gelber S et al. *Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group trial 13–93.* s.l. : J Clin Oncol, 2006. 24: 1332–1341.

28. Group, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative. *Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.* s.l. : Lancet, 2005. 365: 1687–1717.

29. . Cuzick J, Ambrosine L et al. *Use of luteinizing-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive*

breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials s.l. : Lancet, 2007. 369: 1711–1723.

30. Swain SM, Jeong JH, Wolmark N. *Amenorrhea from breast cancer therapy—not a matter of dose.* s.l. : N Engl J Med, 2010. 363: 2268–2270.

31. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M et al. *Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI.* s.l. : Eur J Cancer, 1998. 34: 632–640.

32. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W et al. *Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the Zoladex Early Breast Cancer Research Association study.* s.l. J Clin Oncol 2002; 20: 4628–4635.

33. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. *Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer.* s.l. : JAMA, 2006. 295: 1658–1667.

34. Clarke M, Coates AS, Darby SC et al. *Adjuvant chemotherapy in oestrogen receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials.* s.l. : Lancet, 2008. 371: 29–40..

35. Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al. *Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer.* s.l. : J Clin Oncol, 2009. 27: 2474–2481.

36. Shao N, Wang S, Yao C et al. *Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials.* s.l. : Breast, 2012. 21: 389–393.

37. HM, Vallier AL, Hiller L et al. *Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial.* Earl s.l. : Lancet Oncol, 2014. 15: 201–212.

38. Cardoso F, Costa A, Norton L et al. *ESO-ESMO 2nd International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC2).* s.l. : Ann Oncol, 2014. 25: 1871–1888.

39. Global Status of Advanced/Metastatic Breast Cancer 2005–2015 Decade Report. [Online] www.breastcancervision.com ; www.abc-lisbon.org.

40. Sundquist M, Eriksson Z, Tejler G, Brudin L. *Trends in survival in metastatic breast.* s.l. : Cancer Eur J Cancer, 2010. 8(3): 191.

41. Kobayashi K, Ito Y, Matsuura M et al. *Impact of immunohistological subtypes on the long-term prognosis of patients with metastatic breast cancer.* s.l. : Surg Today, 2016. 46: 821–826.

42. . Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC et al. *In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortiums.* s.l. : Ann Oncol, 2016. 27: 256–262.

43. . Finn RS, Crown JP, Lang I et al. *The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study*: s.l. Lancet Oncol, 2015. 16: 25–35.